

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁴ : A61K 47/00, 31/725	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 88/ 10121 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 29. Dezember 1988 (29.12.88)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP88/00554 (22) Internationales Anmeldedatum: 23. Juni 1988 (23.06.88) (31) Prioritätsaktenzeichen: P 37 21 163.3 (32) Prioritätsdatum: 26. Juni 1987 (26.06.87) (33) Prioritätsland: DE (71)(72) Anmelder und Erfinder: BANNERT, Christian [DE/DE]; Miltenbergstrasse 17, D-8900 Augsburg 22 (DE). (74) Anwälte: WEICKMANN, H. usw.; Möhlstraße 22, D-8000 München 80 (DE). (81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), BE (europäisches Patent), CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), IT (europäisches Patent), JP, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), SE (europäisches Patent), US.		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>
(54) Title: USE OF A DRUG TO TREAT THE EYE AND SUITABLE CARRIER MATERIAL (54) Bezeichnung: VERWENDUNG EINES ARZNEIMITTELS ZUR BEHANDLUNG DES AUGES UND DAZU GEEIGNETES TRÄGERMATERIAL (57) Abstract <p>A drug comprising two components which together form a gel for treating the mucosa by concomitant or sequential application to the mucosa is used to treat the eye.</p> (57) Zusammenfassung <p>Ein Arzneimittel aus mindestens zwei miteinander zur Gelbildung befähigten Komponenten zur Behandlung der Schleimhaut unter gleichzeitigem oder aufeinanderfolgendem Aufbringen auf die Schleimhaut wird zur Behandlung des Auges verwendet.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
AU	Australien	GA	Gabun	MW	Malawi
BB	Barbados	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BE	Belgien	HU	Ungarn	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	IT	Italien	RO	Rumänien
BJ	Benin	JP	Japan	SD	Sudan
BR	Brasilien	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SN	Senegal
CG	Kongo	LI	Liechtenstein	SU	Soviet Union
CH	Schweiz	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CM	Kamerun	LU	Luxemburg	TG	Togo
DE	Deutschland, Bundesrepublik	MC	Monaco	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		
FI	Finnland	ML	Mali		

Verwendung eines Arzneimittels zur Behandlung des Auges
und dazu geeignetes Trägermaterial

Die Erfindung betrifft die Verwendung eines Arzneimittels aus mindestens zwei miteinander zur Gelbildung befähigten Komponenten.

Zur Behandlung von Erkrankungen der Schleimhäute hat es sich als nützlich erwiesen, Gele zu verwenden. Zum einen können sie eingesetzt werden zum Schutz und zum Feuchthalten von Schleimhäuten. Andererseits werden sie verwendet, um Desinfizientia und Arzneistoffe auf die Schleimhaut aufzubringen und dort wirken zu lassen. Diese Gele, die aus synthetischen oder pflanzlichen Stoffen hergestellt werden und verschiedene Wirkstoffe enthalten können, werden auf die Schleimhaut im Nasen-, Mund-, Rachen- oder Urogenitalbereich aufgetragen.

Nachteil der bekannten Gele ist es, daß sie auf der Schleimhaut schlecht haften, so daß sie an der Stelle, an der sie aufgetragen werden und wirken sollen, nicht allzu lange verweilen, so daß eine weitaus größere Menge an Gel verwendet werden muß, als es für die Behandlung an sich notwendig wäre. Werden nicht so hochviskose Gele verwendet, so perlen diese von der Schleimhaut ab und können die erwünschte Wirkung nicht erzielen.

Ein weiteres Problem ist das Aufbringen von Arzneimitteln auf die Hornhaut und Bindehaut des Auges. In der Augenheilkunde werden zur Behandlung von Krankheiten des Auges Gele verwendet, die auf der Cornea und

Konjunktiva des Auges wirken sollen. Die Verweildauer dieser Gele auf der Cornea und Konjunktiva, die im folgenden der Einfachheit halber als Schleimhaut bezeichnet werden sollen, soll möglichst lange andauern, um einerseits das Auge feucht zu halten und andererseits die Wirkstoffe lokal wirken zu lassen. Ein Problem bei den bisher bekannten Mitteln zur Behandlung des Auges ist es, daß sie nicht genügend haften und durch die Tränenflüssigkeit über den Tränengang ausgespült werden. Daher muß die Applikation in kürzeren Zeitabständen und in höheren Dosierungen, als es bei guter Haftung notwendig wäre, erfolgen, was für den Patienten sehr unangenehm ist. Gerade bei Krankheiten wie dem grünen Star, wo eine ständige Behandlung mit Arzneimitteln erforderlich ist, wäre es wünschenswert, eine Form der Applikation zu finden, die ein weniger häufiges Anwenden und geringere Dosierungen möglich macht. Bei anderen Mitteln tritt das Problem auf, daß sie einen Schmierfilm auf dem Auge bilden, der das Sehen beeinträchtigt. Bei manchen Augenkrankheiten, beispielsweise in manchen Fällen des trockenen Auges, tritt ein Muzinmangel auf, der bewirkt, daß die Tränen die Hornhautoberfläche nicht ausreichend benetzen, was zu trockenen Stellen auf der Hornhaut und zu einer Destruktion des Epitels führen kann. Zur Verbesserung dieses Zustandes gab es bisher keine Mittel.

Aufgabe der Erfindung war es daher, die bekannten Nachteile zu verhindern und ein Verfahren zu schaffen, um die Haftung von Gelen auf der Augenschleimhaut zu verbessern.

Dieses Ziel wird erreicht durch Verwendung eines Arzneimittels aus mindestens zwei miteinander zur Gelbildung befähigten Komponenten, die gleichzeitig oder aufeinanderfolgend aufgebracht werden zur Behandlung des Auges.

Es hat sich überraschenderweise gezeigt, daß dann, wenn nicht das fertige Gel, sondern miteinander zur Gelbildung befähigte Komponenten auf die Schleimhaut aufgetragen werden, die dann auf der Schleimhaut ein Gel bilden, eine gute Haftung erreicht werden kann. Es bilden sich lange Zeit haftende Gele, die das Sehvermögen nicht beeinträchtigen.

Weiterhin hat sich gezeigt, daß die erfindungsgemäß gebildete Viskoseschicht dem üblicherweise auf dem Auge befindlichen Muzinfilm ähnlich ist. Die Oligosaccharid-Seitenketten des Muzins tragen ebenso wie die Polyuronsäuren der Alginat eine negative Ladung. Daher haften die erfindungsgemäß erzeugten Gelfilme sehr anhaltend auf der Hornhautoberfläche und stabilisieren darüberhinaus den Tränenfilm, der dadurch besser haftet und die Hornhautoberfläche besser benetzt.

Die beiden zur Gelbildung befähigten Komponenten werden getrennt voneinander gelöst. Die Lösungen werden dann nacheinander oder gleichzeitig aufgetragen. Das Auftragen kann in üblicher Weise geschehen. Bevorzugt werden die beiden Komponenten in die untere Lidfalte getropft.

Als zur Gelbildung befähigte Komponenten können Substanzen verwendet werden, die bei der Vermischung zu einer Gelbildung führen. Sie müssen darüberhinaus schleimhautverträglich sein und dürfen nicht toxisch sein. Geeignet sind beispielsweise Kombinationen von Alginsäure, Polyguluronsäure, Polymannuronsäure, Propylenglykolalginsäure, Polygalacturonsäure, deren Salze oder Ester oder deren Mischungen.

Bevorzugt werden als gelbildende Komponenten Calciumsalze zusammen mit Alginsäure oder einem ihrer Derivate oder mit einem Pektin mit niedrigem Veresterungsgrad eingesetzt. Calciumsalze reagieren mit Alginsäure und Pektinen und deren Derivaten und bilden Quervernetzungen. Mit steigendem Gehalt des Metallsalzes tritt zunächst Verdickung und dann Gelbildung ein. Als Metallsalz werden bevorzugt Calciumsalze verwendet, wobei als Calciumsalze alle pharmazeutisch verträglichen Salze verwendet werden können wie Calciumchlorid oder Calciumsalze mit organischen Anionen wie Citrat, Lactat, Aspartat, Saccharat, Oxovalerat, Gluconat, Lactobionat und Lactogluconat. Bevorzugt wird Calciumgluconat verwendet.

Als Alginsäurederivat wird bevorzugt Natriumalginat, von dem alle Viskositätstypen zur Anwendung kommen können. Sie werden durch die Viskosität der 1%igen Lösung klassifiziert. Die Messung erfolgt bei 25°C mit einem Brookfield-Viskosimeter. Handelsübliche Alginate-typen sind:

sehr niedrigviskoses Natriumalginat (5 cps),
niedrigviskoses Natriumalginat (50 cps),
hochviskoses Natriumalginat (400 cps),
sehr hochviskoses Natriumalginat (1350 cps).

Neben der Alginsäure sind in den Braunalgen noch andere Mono- und Polysaccharide enthalten. Bedeutsam für die Schleimhäute sind dabei die Fucose und die Estersulfate. Durch geeignete Methoden zur Aufarbeitung der Braunalgen können Gemische aus Alginaten, Fucose und Estersulfaten gewonnen werden. Diese Gemische eignen sich ebenfalls als Komponenten zur Gelbildung in dem erfindungsgemäßen Verfahren.

Die beiden Komponenten werden gelöst verwendet. Dabei wird bevorzugt das Metallsalz in einer Konzentration von 0,01 bis 2,5 mMol Metall/100 ml und das Polysaccharid in einer Konzentration von 0,01 bis 1,0 Gew.-% verwendet. Die jeweilig einzusetzende Konzentration kann leicht bestimmt werden. Sie ist auch abhängig von dem Viskositätsgrad des verwendeten Polysaccharids.

Als Lösungsmittel werden pharmazeutisch verträgliche Mittel verwendet, die die jeweilige Komponente gut lösen. Bevorzugt wird destilliertes Wasser verwendet, das mit einem pharmazeutisch verträglichen Konservierungsmittel versehen ist.

Das erfindungsgemäß gebildete Gel kann als Tränenersatzflüssigkeit dazu verwendet werden, die Augenschleimhaut feucht zu halten oder zu schützen. Weiterhin kann in einer weiteren Ausführungsform mit einer der erfindungsgemäß verwendeten Komponenten noch zusätzlich ein Desinfektionsmittel und/oder Arzneimittel auf die Augenschleimhaut aufgebracht werden.

Die mit dem erfindungsgemäßen Verfahren erhaltenen Gele werden bevorzugt als Trägermaterial für ein Arzneimittel verwendet. Dazu wird dann in eine der beiden Komponentenlösungen das Arzneimittel in der zu applizierenden Dosis eingebracht und dann die Lösungen der beiden Komponenten auf die Schleimhaut aufgetragen. Bevorzugt werden die beiden Lösungen nacheinander auf die Bindehaut aufgebracht.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Trägermaterial für Augenarzneimittel das dadurch gekennzeichnet ist, daß es mindestens zwei miteinander zur Gelbildung befähigte Komponenten physikalisch getrennt voneinander enthält.

Mit dem erfindungsgemäßen Mittel können Gele in einfacher Weise auf der Schleimhaut gebildet werden, die lange und dauerhaft auf der Cornea und Konjunktiva haften.

Als Komponenten des erfindungsgemäßen Mittels, die physikalisch getrennt voneinander vorliegen, werden bevorzugt mindestens ein Metallsalz und mindestens ein Polysaccharid verwendet. Als Metallsalz wird bevorzugt ein Calciumsalz eingesetzt und besonders bevorzugt wird Calciumchlorid oder ein organisches Calciumsalz verwendet. Als Polysaccharid wird besonders bevorzugt Algin-säure, Polyguluronsäure, Polymannuronsäure, Propylen-glykolalgin-säure, Polygalacturonsäure, deren Salze oder Ester und deren Mischungen verwendet.

Die beiden Komponenten sind bevorzugt in Wasser gelöst. Dabei enthält die eine Lösung bevorzugt 0,01 bis 2,5 mMol Metall/100 ml, während die andere Lösung bevorzugt 0,01 bis 1,0 Gew.-% mindestens eines Polysaccharids enthält.

In einer bevorzugten Ausführungsform enthält mindestens eine der beiden Komponenten des erfindungsgemäßen Mittels zusätzlich noch Arzneistoffe, Puffersubstanzen, Desinfizienzia, Feuchthaltemittel und/oder Konservierungsmittel oder sonst übliche Zusatzstoffe. So wird beispielsweise zur Erhöhung der Flexibilität des Gels dem Mittel Sorbit oder Glycerin zugegeben. Weiterhin kann es geeignet sein, Tenside zuzusetzen, um die Benetzung zu verbessern.

Die Konzentration der beiden Komponenten des erfindungsgemäßen Mittels ist in der Regel jeweils in etwa gleich. In speziellen Fällen kann es jedoch vorteilhaft sein,

eine der beiden Lösungen mit höherer Konzentration und dafür geringerem Volumen einzusetzen. Durch die Konzentration kann auch die Art des entstehenden Gels beeinflusst werden.

Die mit dem erfindungsgemäßen Verfahren erhaltenen, besonders haftfähigen Gele sind insbesondere geeignet zur Verwendung als Tränenersatzflüssigkeit und als Trägermaterial für Arzneimittel oder Desinfizienzien. Unter Verwendung des mit dem erfindungsgemäßen Verfahren erhaltenen Gels lassen sich Arzneimittel und Desinfizienzien gezielt lokal applizieren.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung: Alle Prozentangaben beziehen sich auf das Gewicht, sofern nichts anderes angegeben ist.

B e i s p i e l 1

Es wurde ein Mittel zur Behandlung des Auges hergestellt. Dazu wurden zwei Lösungen hergestellt mit der folgenden Zusammensetzung:

Lösung 1: Calciumgluconat·H ₂ O	0,1 %
Benzalkoniumchlorid	0,01 %
Kochsalz	0,9 %
destilliertes Wasser	ad 100

Lösung 2: Natriumalginat (sehr hochviskos)	0,1 %
Thiomersal	0,01 %
Natriumchlorid	0,9 %
destilliertes Wasser	ad 100.

" - 8 -

Von diesen beiden Lösungen wurde zuerst von Lösung 1 und dann von Lösung 2 ein Tropfen in den Bindehautsack des Auges eingeträufelt. Es bildete sich eine viskose Flüssigkeit, die lange auf der Augenschleimhaut haften blieb und als künstliche Tränenflüssigkeit verwendet werden kann.

B e i s p i e l 2

Es wurden Augentropfen zur Behandlung des Glaukoms hergestellt. Dazu wurden zwei Lösungen der folgenden Zusammensetzung hergestellt:

Lösung 1: Natriumalginat (sehr hochviskos)	0,1 %
isotoner Boratpuffer, pH 7,6,	50 ml
Natriumchlorid	0,45 %
Thiomersal	0,01 %
destilliertes Wasser	ad 100.

Lösung 2: Calciumgluconat·H ₂ O	0,1 %
Natriumchlorid	0,7 %
Benzalkoniumchlorid	0,01 %
Pilocarpinhydrochlorid	1 %
destilliertes Wasser	ad 100.

Zur Behandlung des Glaukoms wurden erst ein Tropfen der Lösung 1 und dann sofort anschließend ein Tropfen der Lösung 2 ins Auge gegeben. Eine weitere Möglichkeit besteht darin, einen Tropfen der Lösung 1 und einen Tropfen der Lösung 2 zusammenfließen zu lassen und diese Mischung dann sofort ins Auge eintropfen zu lassen. Bei beiden Applikationen entsteht ein feiner Film, der auf dem Auge schwimmt und lange Zeit dort verbleibt.

B e i s p i e l 3

Ein Patient mit chronischer Kerato Konjunktivitis Sicca und mit fehlstehenden Wimpern (Trichiasis), die regelmäßig in gewissen Abständen gezogen werden mußten, wurde mit einer Tränenersatzflüssigkeit, wie sie im Beispiel 1 hergestellt wurde, behandelt. Das Eintropfen erfolgte dreimal täglich. Nach Anwendung der Tropfen trat eine geringere Reizung auf und ein wesentlich geringerer Störeffekt durch die auf dem Auge stehenden Wimpern. Deshalb konnten die Intervalle, in denen die Wimpern wegen der Störreaktion gezogen werden mußten, von ca. einer Woche auf zwei Wochen vergrößert werden. Diese Ergebnisse konnten mit der vorher verwendeten künstlichen Tränenflüssigkeit nicht erreicht werden.

B e i s p i e l 4

Eine Patientin mit chronischem Glaukom wurde mit Tropfen gemäß Beispiel 2 behandelt. Die Tropfen wurden in 12stündigem Abstand appliziert. Bei dieser Therapie wurde eine Normalisierung des Augendrucks beobachtet. Mit den vorher verwendeten Pilocarpin Augentropfen, die vier- bis fünfmal täglich angewendet werden mußten, wurden die Augen stark gereizt. Trotzdem konnte eine Normalisierung des Augendrucks nicht erreicht werden.

B e i s p i e l 5

Ein Patient, der an Blepharoconjunctivitis mit Sicca-Symptomatik seit 1979 leidet und in dieser Zeit zahlreiche Augentropfen und Augensalben ohne Erfolg ausprobiert hat, wird seit 4 Monaten mit Augentropfen gemäß

Beispiel 1 behandelt. Dabei konnte die Applikationsfrequenz herabgesetzt werden. Das subjektive Befinden besserte sich und das Brennen und die Rötung der Augen ließ nach. Ebenso verringerte sich das Fremdkörpergefühl im Auge.

B e i s p i e l 6

Ein Patient, der seit Jahren chronisch recidiv unter Conjunctivitis sicca mit Brennen und Rötung, vor allem in trockener Luft leidet, wurde mit Augentropfen gemäß Beispiel 1 behandelt. Durch zwei bis drei Applikationen wurde der Patient beschwerdefrei. Monatliche Kontrollen bestätigten diese Diagnose.

B e i s p i e l 7

Ein Patient mit chronischer Conjunctivitis bei ausgeprägter Blepharochalasis, der seit Jahren unter Brennen und Rötung der Augen litt und verschiedene Augenpräparate zum Teil stündlich mit mäßigem Erfolg an den Augen anwendete, wurde mit den Augentropfen gemäß Beispiel 1 behandelt. Durch Applikation des erfindungsgemäßen Mittels dreimal täglich konnte der Zustand deutlich gebessert werden.

B e i s p i e l 8

Ein Kind, das nach abgelaufenem Lyell-Syndrom unter schwerer schrumpfender Conjunctivitis und Sicca-Syndrom litt, wird seit einem Jahr mit Augentropfen gemäß

Beispiel 1 behandelt. Die Augentropfen werden gut vertragen bei einer zwei- bis dreimaligen Applikation täglich. Das Kind ist seitdem wesentlich beschwerdefreier als früher. Monatliche Kontrollen bestätigten dies.

B e i s p i e l 9

Ein Patient, der seit Jahren unter chronischer Conjunctivitis sicca mit Brennen und Rötung litt und auf verschiedene Präparate nur mit passagerer Besserung reagierte, wurde mit Augentropfen gemäß Beispiel 1 behandelt. Er vertrug diese Tropfen sehr gut. Das Brennen der Augen verschwand völlig.

B e i s p i e l 10

Ein Patient mit chronisch fibrosierender Conjunctivitis nach abgelaufenem Lyell-Syndrom wurde mit gemäß Beispiel 1 hergestellten Augentropfen behandelt. Die Tropfen wurden sehr gut vertragen. Die Tropffrequenz konnte gegenüber anderen Mitteln deutlich verringert werden. Das Brennen der Augen ließ praktisch völlig nach.

B e i s p i e l 11

Ein Patient mit Sjögren-Syndrom hatte seit Jahren massive Beschwerden, insbesondere Brennen der Augen, wodurch er nicht mehr lesen konnte. Zahlreiche Präparate verwendete er ohne Erfolg. Die Anwendung der gemäß

Beispiel 1 hergestellten Augentropfen führte zu einer schlagartigen Verbesserung. Der Patient wendete die Augentropfen vier- bis fünfmal täglich an. Er kann seit Jahren erstmals wieder lesen. Eine nach einem Monat durchgeführte Kontrolle zeigte, daß der Patient beschwerdefrei war.

B e i s p i e l 12

Ein Patient mit Sicca-Syndrom bei Sjögren-Syndrom hatte seit Jahren Beschwerden. Er verwendete verschiedene Präparate, die oft appliziert werden mußten. Seit 3 Monaten wird er mit den gemäß Beispiel 1 hergestellten Augentropfen behandelt, die er sehr gut verträgt. Durch zwei- bis viermalige Anwendung verschwanden die Beschwerden.

B e i s p i e l 13

Ein Patient mit Sicca-Syndrom verwendete Augentropfen gemäß Beispiel 1 zwei- bis dreimal täglich. Die Augentropfen wurden gut vertragen. Der Patient ist seitdem beschwerdefrei.

B e i s p i e l 14

Ein Patient mit chronischer Staphylokokken-Blepharo-Keratitis mit Sicca-Syndrom wurde seit 8 Monaten mit den gemäß Beispiel 1 erhaltenen Augentropfen behandelt. Die Augentropfen wurden ausgezeichnet vertragen. Seit 8 Monaten wendet der Patient die Tropfen zwei- bis dreimal täglich mit unverändert gutem Erfolg kontinuierlich an.

B e i s p i e l 15

Als Ausgangslösungen für Augentropfen zur Glaukom-Behandlung wurden zwei Lösungen der folgenden Zusammensetzung hergestellt:

Lösung 1

Natriumalginat (sehr hochviskos) 0,1 %
isotoner Boratpuffer, pH 8,5 *, 40 ml

Natriumchlorid 0,55 %
Thiomersal 0,01 %
destilliertes Wasser ad 100 ml

Lösung 2

Calciumgluconat 0,1 % $\cdot H_2O$
Natriumchlorid 0,8 %
Benzalkoniumchlorid 0,01 %
Pilocarpinhydrochlorid 0,2 %
destilliertes Wasser ad 100 ml

* isotoner Boratpuffer wurde nach der in OPTHALMICA, Band 1, Pharmazeutische Grundlagen und ihre Zubereitung, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, Seite 95, Tabelle 3.2./7, (1975) "Borax-Puffer nach Palitzsch" hergestellt.

Zur Behandlung des Glaukoms wurde zuerst ein Tropfen der Lösung 1 und sofort anschließend ein Tropfen der Lösung 2 ins Auge gegeben.

- 14 -

B e i s p i e l 16

Einem Patient mit rechts-links-Winkelblock-Glaukom wurden in das rechte Auge zweimal täglich (8 Uhr/20 Uhr) gemäß Beispiel 15 erhaltene Augentropfen appliziert und in das linke Auge 0,5 %iges Timolol (Beta-blocker) im selben Zeitraum. Die Messung des Augendruckes ergab die folgenden Werte:

	Basis				
Tagesdruckmessung (Stunde)	8.00	10.00	12.00	14.00	16.00
rechtes Auge (erfindungsgemäße Tropfen 8 Uhr/20 Uhr)	22	21	21	22	21
linkes Auge Timolol (8 Uhr/20 Uhr)	26	28	30	26	26

Die erfindungsgemäßen Augentropfen liefern bei gleicher zeitlicher Anwendung gegenüber bekannten Augentropfen ein besseres Wirkprofil.

B e i s p i e l 17

Einem Patienten mit Rechts-Links-Winkelblock-Glaukom mit identischer Drucklage rechts und links wurde in das rechte Auge zweimal, um 8.00 Uhr und um 20.00 Uhr, Augentropfen gemäß Beispiel 15 appliziert. In das linke Auge wurde ihm zum Vergleich dreimal, um 8.00 Uhr, 12.00 Uhr und 18.00 Uhr, Spersacarpin 0,5 %ig und um 20.00 Uhr für die Nacht Pilocarpol 2 %ig appliziert. Die Werte für die Druckmessung beider Augen sind der folgenden Tabelle zu entnehmen:

- 15 -

	Basis				
Tagesdruckmessung (Stunde)	8.00	10.00	12.00	14.00	16.00
rechtes Auge (erfindungsgemäße Tropfen 8 Uhr/20 Uhr)	17	16	19	18	17
linkes Auge Vergleich (8 Uhr/12 Uhr/18 Uhr/20 Uhr)	15	16	16	18	17

Wie diese Werte zeigen, ist der Druckverlauf bei beiden Mitteln praktisch identisch. Erfindungsgemäß kann die Pilocarpindosis um den Faktor 10 herabgesetzt werden und gleichzeitig die Anwendungsfrequenz herabgesetzt werden. Demgegenüber muß bei Anwendung der Augentropfen des Standes der Technik häufiger appliziert werden, was für den Patienten unangenehm ist. Darüberhinaus muß die Pilocarpinmenge um den Faktor 10 höher sein, um das gleiche Ergebnis zu erzielen.

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Verwendung eines Arzneimittels aus mindestens zwei miteinander zur Gelbildung befähigten Komponenten, die gleichzeitig oder aufeinanderfolgend aufgebracht werden zur Behandlung des Auges.
2. Verwendung eines Arzneimittels nach Anspruch 1, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß es als zur Gelbildung befähigte Komponenten ein Metallsalz und ein Polysaccharid enthält.
3. Verwendung nach Anspruch 2, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß als zur Gelbildung befähigte Komponenten eine Kombination eines Calciumsalzes und Natriumalginat verwendet wird.
4. Verwendung nach Anspruch 2 oder 3, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß das Metallsalz in einer Konzentration von 0,01 bis 2,5 mmol pro 100 ml und das Polysaccharid in einer Konzentration von 0,01 bis 1 Gew.-% verwendet wird.
5. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß eine der Komponenten oder beide zusätzlich Desinfektionsmittel und/oder Arzneistoffe enthalten.
6. Trägermaterial für Augenarzneimittel, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß es mindestens zwei miteinander zur Gelbildung befähigte Komponenten physikalisch getrennt voneinander enthält.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP 88/00554

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) ⁶ According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC Int.Cl ⁴ A 61 K 47/00; A 61 K 31/725														
II. FIELDS SEARCHED <div style="text-align: right; font-size: small;">Minimum Documentation Searched ⁷</div> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 25%; border: none;">Classification System</td> <td style="border: none;">Classification Symbols</td> </tr> <tr> <td style="border: none; padding: 10px;">Int.Cl⁴</td> <td style="border: none; padding: 10px;">A 61 K</td> </tr> </table> <div style="text-align: center; font-size: x-small; margin-top: 5px;">Documentation Searched other than Minimum Documentation to the extent that such Documents are included in the Fields Searched ⁸</div>			Classification System	Classification Symbols	Int.Cl ⁴	A 61 K								
Classification System	Classification Symbols													
Int.Cl ⁴	A 61 K													
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹ <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%; font-size: x-small;">Category ⁹</th> <th style="width: 70%; font-size: x-small;">Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²</th> <th style="width: 20%; font-size: x-small;">Relevant to Claim No. ¹³</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="vertical-align: top; padding: 5px;">P,X L</td> <td style="padding: 5px;"> WO, A, 87/04350 (BANNERT) 30 July 1987 see the whole document the priority claim of the present appli- cation could not be justified -- </td> <td style="vertical-align: top; text-align: center; padding: 5px;">6</td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top; padding: 5px;">X</td> <td style="padding: 5px;"> BE, A, 670837 (GIRADIERE) 31 January 1966 see the whole document -- </td> <td style="vertical-align: top; text-align: center; padding: 5px;">6</td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top; padding: 5px;">A</td> <td style="padding: 5px;"> US, A, 3867519 (MICHAELS) 18 February 1975 ----- </td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			Category ⁹	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³	P,X L	WO, A, 87/04350 (BANNERT) 30 July 1987 see the whole document the priority claim of the present appli- cation could not be justified --	6	X	BE, A, 670837 (GIRADIERE) 31 January 1966 see the whole document --	6	A	US, A, 3867519 (MICHAELS) 18 February 1975 -----	
Category ⁹	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³												
P,X L	WO, A, 87/04350 (BANNERT) 30 July 1987 see the whole document the priority claim of the present appli- cation could not be justified --	6												
X	BE, A, 670837 (GIRADIERE) 31 January 1966 see the whole document --	6												
A	US, A, 3867519 (MICHAELS) 18 February 1975 -----													
<div style="display: flex; justify-content: space-between; font-size: x-small;"> <div style="width: 45%;"> <p>[*] Special categories of cited documents: ¹⁰</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"Δ" document member of the same patent family</p> </div> </div>														
IV. CERTIFICATION <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none;"> Date of the Actual Completion of the International Search <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">22 September 1988 (22.09.88)</div> </td> <td style="width: 50%; border: none;"> Date of Mailing of this International Search Report <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">12 October 1988 (12.10.88)</div> </td> </tr> <tr> <td style="border: none;"> International Searching Authority <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">European Patent Office</div> </td> <td style="border: none;"> Signature of Authorized Officer </td> </tr> </table>			Date of the Actual Completion of the International Search <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">22 September 1988 (22.09.88)</div>	Date of Mailing of this International Search Report <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">12 October 1988 (12.10.88)</div>	International Searching Authority <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">European Patent Office</div>	Signature of Authorized Officer								
Date of the Actual Completion of the International Search <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">22 September 1988 (22.09.88)</div>	Date of Mailing of this International Search Report <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">12 October 1988 (12.10.88)</div>													
International Searching Authority <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">European Patent Office</div>	Signature of Authorized Officer													

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET

V. ☐ OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE ¹

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) (a) for the following reasons:

1. ☒ Claim numbers 1-5, because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

PCT-Rule 39.1. (iv):
Process for surgical and therapeutical treatment of the human or animal body as well as diagnostical process

2. ☐ Claim numbers _____, because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claim numbers _____, because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of PCT Rule 6.4(a).

VI. ☐ OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING ²

This international Searching Authority found multiple inventions in this international application as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims of the international application.
2. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims of the international application for which fees were paid, specifically claims:
3. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim numbers:
4. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the international Searching Authority did not invite payment of any additional fee.

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

EP 8800554

SA 22945

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 05/10/88
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A- 8704350	30-07-87	DE-A- 3601132 JP-T- 63502186	23-07-87 25-08-88
BE-A- 670837	31-01-66	NL-A- 6513330 DE-A- 1467921 GB-A- 1122796	15-04-66 20-02-69
US-A- 3867519	18-02-75	US-A- 3962414	08-06-76

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 88/00554

I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ⁶ Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC Int. Cl. 4. A 61 K 47/00; A 61 K 31/725		
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE Recherchierter Mindestprüfstoff ⁷		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int. Cl. 4	A 61 K	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸		
III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN ⁹		
Art*	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³
P, X L X A	WO, A, 87/04350 (BANNERT) 30. Juli 1987 siehe das ganze Dokument der Prioritätsanspruch der vorliegenden Anmeldung könnte nicht begründet sein. -- BE, A, 670837 (GIRADIERE) 31. Januar 1966 siehe das ganze Dokument -- US, A, 3867519 (MICHAELS) 18. Februar 1975 -----	6 6
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen¹⁰:</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"G" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p> </div> </div>		
IV. BESCHEINIGUNG		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 22. September 1988		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 12. 10. 88
Internationale Recherchenbehörde Europäisches Patentamt		Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten P.C.G. VAN DER PUTTEN

WEITERE ANGABEN ZU BLATT 2

V. ☒ BEMERKUNGEN ZU DEN ANSPRÜCHEN, DIE SICH ALS NICHT RECHERCHIERBAR ERWIESEN HABEN¹

Gemäß Artikel 17 Absatz 2 Buchstabe a sind bestimmte Ansprüche aus folgenden Gründen nicht Gegenstand der internationalen Recherche gewesen:

1. ☒ Ansprüche Nr. 1...5., weil sie sich auf Gegenstände beziehen, die zu recherchieren die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich PCT-Rule 39.1. (iv):
Verfahren zur chirurgischen oder therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers sowie Diagnostizierverfahren.
2. ☐ Ansprüche Nr., weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr., weil sie abhängige Ansprüche und nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) PCT abgefaßt sind.

VI. ☐ BEMERKUNGEN BEI MANGELNDER EINHEITLICHKEIT DER ERFINDUNG²

Die Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich der internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich der internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren gezahlt worden sind, nämlich
3. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; sie ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:
4. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche eine Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde eine solche Gebühr nicht verlangt.

Bemerkung hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
☐ Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

EP 8800554

SA 22945

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentedokumente angegeben.
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 05/10/88
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO-A- 8704350	30-07-87	DE-A- 3601132 JP-T- 63502186	23-07-87 25-08-88
BE-A- 670837	31-01-66	NL-A- 6513330 DE-A- 1467921 GB-A- 1122796	15-04-66 20-02-69
US-A- 3867519	18-02-75	US-A- 3962414	08-06-76

EPO FORM P0473

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82